

Kancierz
Kolegium Nauk Medycznych
Prof. dr hab. Marek Ruchała

Białystok 4.09.2023

Dr hab. n med. Łukasz Bołkun
Klinika Hematologii Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Sylwii Czajkowskiej „Ocena stanu zdrowia jamy ustnej pacjentów z hemofilią wrodzoną” powstałej w Klinice Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem Promotorów: Prof. dr hab. Anny Surdackiej oraz dr hab. Joanny Rupa-Matysek.

Hemofilie A i B są wrodzonymi skazami krwotocznymi, wywołanymi niedoborem aktywności czynników krzepnięcia, odpowiednio – VIII i IX. Na obraz kliniczny hemofilii A i B składają się przede wszystkim samoistne oraz nadmierne i opóźnione krwawienia po urazach czy zabiegach chirurgicznych, w tym po dorodnych zabiegach stomatologicznych, oraz innych zabiegach z zakresu chirurgii periodontologicznej. Krwawienia mogą pojawiać się w trakcie zabiegu czy nawet kilka godzin lub dni po jego zakończeniu nie dając się opanować zwykłymi sposobami chirurgicznymi.

W hemofilii ciężkiej dominują krwawienia do stawów oraz do mięśni. Skutkują one rozwojem artropatii hemofilowej, której konsekwencją jest rozwój niepełnosprawności fizycznej. Jednakże, krwawienia dotyczyć mogą każdej unaczynionej tkanki. Pacjenci niejednokrotnie uskarżają się na drobne powtarzające się krwawienia z dziąseł, z błony śluzowej nosa, czy też krwinkomocz. Jednakże należy pamiętać, iż ciężkie krwawienia, w tym krwawienia wewnątrzczaszkowe, które dotyczą około 5% chorych, stanowią ważną przyczynę zgonów wśród chorych na hemofilię. Stanem zagrożenia życia są również krwiaki dna jamy ustnej, czy tylnej ściany gardła, które powodują ryzyko powstania niedrożności dróg oddechowych. Opisywane krwiaki mogą wystąpić między innymi po znieczuleniu nerwu zębodołowego dolnego lub znieczuleniu nasiękowym w obrębie dna jamy ustnej, bez poprzedniej infuzji niedoborowego czynnika krzepnięcia. Natomiast u pacjentów z łagodną

postacią hemofilii nadmierne, silne krwawienie może nie wystąpić aż do momentu urazu lub wykonania zabiegu chirurgicznego, w tym zabiegu stomatologicznego. W piśmiennictwie pojawiają się pojedyncze opisy przypadków występowania guzów rzekomych w przebiegu hemofilii między innymi w obrębie szczęki, czy żuchwy.

Na szeroki zakres potrzeb chorych na hemofilię i ich rodzin najlepszą odpowiedzią jest opieka kompleksowa, prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów służby zdrowia, zgodnie z zaakceptowanymi protokołami i krajowymi wytycznymi leczenia. Dlatego też podjęta przez doktorantkę tematyka prac jest bardzo oryginalna, lecz zarazem potrzebna i edukacyjna.

Rozprawa doktorska lek. dent. Sylwii Czajkowskiej jest cyklem spójnych tematycznie trzech oryginalnych publikacji, o łącznej wartości IF-9,928, oraz MNiSW- wynoszącym 380 punktów. Należy podkreślić, iż cykl publikacji jest optymalną i godną uznania formą rozprawy doktorskiej. Wymaga przejścia przez wszystkie etapy związane z pracą naukową: planowanie badania, jego przeprowadzenie, analizę uzyskanych wyników oraz przygotowanie manuskryptu do publikacji. Wcześniejsza publikacja uzyskanych wyników badań w renomowanych oraz recenzowanych czasopismach, stanowi zawsze dodatkową gwarancję wartości naukowej prezentowanych badań. Należy podkreślić, iż lek. dent. Sylwia Czajkowska we wszystkich pracach stanowiących cykl jest pierwszym autorem. Do rozprawy zostały również dołączone oświadczenia współautorów publikacji, z których wynika jednoznacznie, iż udział Doktorantki w pracach był znaczący.

Rozprawa została opatrzona spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, wstępem, w którym Doktorantka zwięźle uzasadnia celowość przeprowadzonych badań, wykazem publikacji stanowiących rozprawę doktorską z ich omówieniem, wykazem piśmiennictwa, streszczeniem w języku polskim i angielskim. Dołączona również została Uchwała Komisji Bioetycznej z dnia 11 marca 2021 r. z wyrażeniem zgody na planowane badania. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w uznanych, liczących się czasopismach.

1. **Czajkowska S.**, Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A. Assessment of Oral Health and Healthy Habits in Adult Patients with Congenital Hemophilia. Eur J Dent. 2023; 17(1):161-172
2. **Czajkowska S.**, Rupa-Matysek J., Wojtasińska E., Nijakowski K., Surdacka A., Gil L. The profile of markers of bone turnover, inflammation and extracellular neutrophil traps

on bone mass in haemophilia and the development of haemophilic arthropathy. J Clin Med. 2022; 11(16):4711

3. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Wojtasińska E., Nijakowski K., Gil L., Surdacka A., Kulczyk T. Potential biochemical markers and radiomorphometric indices as predictors of reduced bone mass in patients with congenital hemophilia. J Clin Med. 2022; 11(12):3391

Należy podkreślić, iż Doktorantka, poza wyżej wymienionymi pracami, jest dodatkowo współautorem 6 innych publikacji, o łącznej wartości IF- 9,14 oraz 6 prezentacji zjazdowych.

We wstępie Autorka w wyczerpujący, niezwykle rzetelny sposób przedstawiła aktualny stan wiedzy w zakresie wybranego przez siebie tematu. Swobodny sposób poruszania się w obszarze tego trudnego zagadnienia, jakim jest diagnostyka i leczenie pacjentów z hemofilią, dowodzi dojrzałości naukowej jak i dużej wiedzy hematologicznej Autorki.

Celem pierwszej pracy (*Assessment of Oral Health and Healthy Habits in Adult Patients with Congenital Hemophilia*) była ocena stanu zdrowia jamy ustnej oraz nawyków prozdrowotnych pacjentów z hemofilią w porównaniu do pacjentów bez wrodzonej skazy krwotocznej. Jednocześnie doktorantka dokonała analizy porównawczej stomatologicznych potrzeb leczniczych między pacjentami z hemofilią A i B oraz dokonała oceny porównawczej pacjentów z hemofilią z różnym stopniem ciężkości niedoboru czynnika. Autorka dokonała oceny potencjalnego związku pomiędzy stanem zdrowia jamy ustnej pacjenta z hemofilią a rodzajem terapii przeciwkrwotocznej (czynnik podawany profilaktycznie/ czynnik „na żądanie”).

Badanie składało się z dwóch części: badania ankietowego przeprowadzonego na podstawie autorskiej ankiety oraz badania klinicznego przeprowadzonego przez Doktorantkę.

Wydaje się iż ogromnym walorem tej pracy jest duża grupa pacjentów włączonych do badania. Grupę badaną stanowiło 77 pacjentów pozostających pod kontrolą Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Kostnego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Na podstawie uzyskanych wyników badań doktorantka wywnioskowała, iż u pacjentów z hemofilią A lub B, a w szczególności pacjentów powyżej 34 roku życia, próchnica występuje częściej niż u pacjentów bez wrodzonej skazy krwotocznej. Dodatkowo autorka wykazała, iż próchnica jest związana z gorszą efektywnością zabiegów higienicznych i istniejącymi różnicami w nawykach higienicznych u pacjentów z hemofilią w porównaniu do grupy osób

zdrowych. Dlatego też wydaje się ważny wniosek 6, w którym Doktorantka podkreśla konieczność edukacji pacjentów z hemofilią A i B w zakresie zdrowia jamy ustnej, proponując dodanie edukacji stomatologicznej do celów nowego projektu będącego kontynuacją „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.”

W publikacji drugiej (*The profile of markers of bone turnover, inflammation and extracellular neutrophil traps on bone mass in haemophilia and the development of haemophilic arthropathy*) opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine*, celem postawionym przez doktorantkę była ocena stężeń wybranych biomarkerów obrotu kostnego, zewnątrzkomórkowej pułapki neutrofilowej i stanu zapalnego w osoczu pacjentów z hemofilią A i B oraz analiza związku między stężeniami tych markerów a przebiegiem klinicznym hemofilii, wystąpieniem powikłań oraz sposobem leczenia choroby (terapia „na żądanie” lub czynnik podawany profilaktycznie).

Należy podkreślić interdyscyplinarność przeprowadzonego badania, bowiem jak opisuje Autorka pacjenci z hemofilią wrodzoną poddawani byli regularnym badaniom kontrolnym u hematologa oraz okresowym konsultacjom u specjalisty z zakresu ortopedii i traumatologii narządu ruchu, co miało na celu ewentualne umożliwienie zakwalifikowania do zabiegów ortopedycznych czy rehabilitacji.

Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka wykazała, iż stężenie cytrulinowanego histonu H3, markera zewnątrzkomórkowej pułapki neutrofilowej oraz osteokalcyny jest wyższe w osoczu pacjentów z wrodzoną hemofilią w porównaniu do pacjentów bez wrodzonej skazy krwotocznej. Dodatkowo Autorka wykazała brak różnic statystycznych wybranych biomarkerów, a rodzajem stosowanej terapii przeciwwkrwotocznej, obecnością artropatii hemofilowej czy statusu wirusologicznego.

Trzecia publikacja Autorki wchodząca w skład pracy doktorskiej (*Potential biochemical markers and radiomorphometric indices as predictors of reduced bone mass in patients with congenital hemophilia*), opublikowana w *Journal of Clinical Medicine*, stanowi kontynuację badań rozpoczętych i opublikowanych w poprzedniej pracy. Celem badania staje się analiza wybranych wskaźników radiomorfotycznych wyliczanych na podstawie zdjęcia pantomograficznego u pacjentów z hemofilią wrodzoną. Uzyskane wartości następnie Autorka zestawiała ze stężeniami osteokalcyny i cytrulinowanego histonu H3, a następnie poddała

analizie pod kątem przydatności ich użycia, w szybkiej identyfikacji pacjentów, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niskiej masy kostnej (osteopenii czy też osteoporozy).

W pracy swojej Autorka wykazała, iż jednoczesne wykorzystanie panoramicznego indeksu żuchwy (PMI) oraz stężeń cytrulinowanego histonu H3 i osteokalcyny umożliwia identyfikację pacjentów zagrożonych ryzykiem niskiej masy kostnej, w grupie pacjentów z hemofilią wrodzoną.

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawiona mi do oceny praca lek. dent. Sylwii Czajkowskiej charakteryzuje się trafnością wyboru tematu oraz stanowi wartościowy i oryginalny dorobek naukowy. Doktorantka wykazała się umiejętnością wykorzystania dostępnej bibliografii oraz formułowania celów planowanych badań naukowych i wniosków z nich wypływających. Zawarta w rozprawie analiza tematu jest spójna i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowany cel, dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała się doskonałym przygotowaniem merytorycznym. Rozprawa ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań naukowych w tej dziedzinie.

Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów edycyjnych, które jednak nie umniejszają wartości pracy.

W podsumowaniu stwierdzam iż nadesłana do recenzji praca doktorska lek. dent. Sylwii Czajkowskiej „Ocena stanu zdrowia jamy ustnej pacjentów z hemofilią wrodzoną ” będąca cyklem prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych określonym w art. 187 ustawy Prawa o szkolnictwie wyższym nauce- Dz.U z 2022. poz. 574. Wnioskuje o dopuszczenie lek. dent. Sylwii Czajkowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wartość merytoryczną przeprowadzonych badań oraz publikację w czasopismach o wysokim wskaźniku IF/MNiSW wnioskuje o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Łukasz Bołkun

dr hab. n. med. Łukasz Bołkun
specjalista od zębów wrodzonych
hematolog, transplantolog
2293001

04

